二手疑凶
乳癌与被动吸烟

Mariusz Szachowski/Shutterstock

个与烟鬼一起生活或在烟雾缭绕的酒吧中工作的年轻妇女，患乳癌的几率是不是更大呢？有些科学家认为这样的环境确实能使妇女在50岁前患乳癌的风险增加。因为流行病学和毒理学研究证明妇女的乳房组织在第一次妊娠前对致癌剂暴露尤为敏感，这些研究人员主张应对青少年与年轻妇女进行这方面潜在风险的公共教育。然而，在国际公共卫生界，并非每个人都认为已有的证据支持被动吸烟与乳癌有关联，有人认为没有必要向妇女提出警告。意见的分歧激起了争论，而且有时是非常激烈的辩论。

这一争论有其重要意义，因为根据世界卫生组织的调查，乳癌是工业化国家最常见的癌症。它是不吸烟妇女的第一位癌症杀手，在吸烟妇女中是仅次于肺癌的第二位死亡原因。

为写本文，在与那些认为二手烟（SHS）与乳癌联系证据不足的研究人员交谈时，如美国公共卫生署总监2006年报告《烟草烟雾被动暴露的健康后果》（*The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke*）所指出的那样，大多数人声称迄今为止的证据属于“事出有因，查无实据。”这一观点主要根据这样一个事实，即此报告在撰写时，其引用的研究甚至尚未发现主动吸烟与乳癌间有明确联系。然而，持该观点的研究者强调，在公共场所正进行的禁烟运动能保护整个社会免受各种已证明是二手烟引起的疾病的侵入。这些疾病包括肺癌、心血管疾病及婴儿猝死综合征。

有少部分的人认为，二手烟是否会引起乳癌是向科学验证妥协的政治把戏。美国癌症学会全国流行病学与调查研究副会长，Michael Thun说：“有关因果关系的不成熟结论，可使整个评价过程以及其它所有已经肯定的二手烟影响的可信性受到损害。”牛津大学英国癌症流行病学研究所主任，Valerie Beral补充说：“当科学界在因果关系上存在巨大分歧的情况下，过早地下结论……是不科学的。”

Thun在科学会议举办的一系列公共论坛上对此问题进行辩解。与其观点相左的是加拿大公共卫生署的科研人员Kenneth C. Johnson，他是最早意识到二手烟与乳癌有潜在联系的科学家之一。在这些争论中，Johnson指出，乳癌与被动吸烟有联系的研究数目，大约与1986年肺癌与二手烟有联系的研究数目一样多，当时美国公共卫生署署长得出了被动吸烟会引起肺癌的结论。Johnson还说，有许多乳癌的研究具统计学意义，乳癌的估计风险比较高。

烟草烟雾中的致癌物

怀疑二手烟暴露可引起乳癌，可追溯到20多年前。在烟草烟雾的50多种致癌物中，有大约20种被国际癌症研究机构列入乳房致癌物。其中包括二苯并[*a,l*]芘这类化合物，研究文献将其定为极强乳房组织致癌物。

加利福尼亚环保局环境卫生危害鉴定办公室(Cal/EPA OEHHA)毒理学家，Andrew Salmon说烟草烟雾中的化学物质是由具直接遗传毒性的损伤DNA的化合物（“启动剂”）、增加这些启动剂活性的化合物（“促进剂”）以及具双重作用的化合物组成的混合物。其中有些物质在侧流烟（侧流烟来自香烟头部）中的含量比吸烟者本人吸入烟雾中的含量还高。

许多研究业已证明，香烟烟雾中的有毒物质到达啮齿动物的乳房组织，可形成公认为反映第一步致癌作用的DNA加合物。如果这些变化未得到修复和修复得不正确，就会最终导致突变并形成癌症。Fox Chase 癌症中心医学科学部的Irma Russo说：“我们知道（烟草的烟雾）对人类乳房有致癌作用，（因为我们）利用烟草烟雾中的有些致癌物，如苯并[*a*]芘，在乳房上皮细胞中诱导出了肿瘤。”她说，尚不太清楚这种暴露何时和怎样引起妇女癌症的。

堪萨斯大学医学中心药理学、毒理学和实验治疗学部教授，Jonathan Li认为，虽然有些烟草烟雾的成分在啮齿动物的乳房组织中确实是强致癌剂，但所形成的肿瘤，除雌激素依赖性外，并不表现出多数人类恶变前期或原发肿瘤中所见到的病理组织学或分子学改变。“举个例子，致癌剂诱导的啮齿动物乳房肿瘤是二倍体，而乳腺癌的百分之七十到九十是非整倍体，”Li说，“只有由雌激素在啮齿动物中

诱导的乳癌才是高度非整倍体。这可能提示为什么在烟草烟雾与人乳癌风险间只有轻微联系的原因。”

Salmon与其在Cal/EPA OEHHA的同事不同意Li观察到资料的可靠性。Salmon指出这些差别不仅存在于啮齿动物与人之间，也存在于不同种类的啮齿动物间。“例如，”他解释道，“大多数小鼠乳癌在检测时是激素依赖型，而几乎所有大鼠乳癌从一开始就是激素依赖型。人乳癌在这方面是中间型的，但之间的比例随诊断时年龄而异。然而，…….无论大鼠与小鼠都对烟草烟雾成分的致乳癌作用非常敏感。”Salmon补充说核型改变，包括非整倍体常见于肿瘤发展的晚期阶段，但并不一定与肿瘤的起因有关，相反常常取决于宿主的相关因素。

流行病学研究的资料甚至更不明确。发表于1996年5月1日《美国流行病学杂志》（*American Journal of Epidemiology*）上显示二手烟与乳癌联系文章的主要作者，纽约市立大学流行病学教授Alfredo Morabia指出，从整体上说，有关该主题的26项研究迄今似乎并无结论。“大型前瞻性研究发现它们无相关性，但有些病例对照研究发现有强烈相关性，而另一些研究发现有微弱的相关性，”他说，“有些研究表明在年轻妇女中有这一问题，而另一些研究则表明与年长妇女有关。”

有些人的意见更加直率。曾在1985年1月的美国流行病学杂志上发表过二手烟暴露与多种癌症有关文章的研究者，美国国立环境卫生科学研究所（NIEHS）流行病学分部负责人Dale Sandler说：“假如吸烟真是乳癌的主要原因，我们现在就应该已经发现这点了。” Li补充道，假如致癌物——DNA加合物真是人类乳癌的一个重要终点指标，人们应可预料其最终将转变为人类乳房细胞突变。“但占所有乳癌病例百分之九十以上的散发性乳腺癌，却并非如此。”他说。

坚信现有数据支持二手烟与乳癌有联系的研究人员反驳道，他们并没有提出二手烟暴露是乳癌的主要病因，只不过认为它是许多妇女很容易避免的一种致病原因。OEHHA公共卫生医学官员Mark Miller与Johnson是Cal/EPA第一篇声称二手烟暴露与乳癌有因果联系的论文——《证实环境烟草烟雾为有毒空气污染物的提议》（*Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant*）的作者。这篇528页的报告发表于2005年，是该机构收集的证据中的一部分，最终成功使加州成为州政府立法控制环境污染物二手烟的第一个州。这篇经过同行评议的报告花了56页阐述乳癌与被动吸烟间联系的毒理学与流行病学的证据，并对19个研究论文进行了meta分析。WHO正为在全世界传播该报告而在重印其他语言的版本。

Miller、Johnson及同事们还在2007年2月的《预防医学》（*Preventive Medicine*）上发表了一篇综述性文章，介绍了他们的研究情况，其目的是向医学与公共卫生界提供他们如何作出结论的更多信息。这篇新文章重申妇女经常性暴露于二手烟，到50岁时，她们发生乳癌的相对危险增加68%到120%。Johnson首次计算出的这些估计数字，以meta分析的方式发表在2005年11月20日的《国际癌症杂志》（*International Journal of Cancer*）上。

暴露评估与年龄

为什么从早期的暴露评估与年龄研究中，难于总结出被动吸烟会导致乳癌的危险，有两个重要原因。《预防医学》上文（综述）的另一作者，OEHHA空气毒理学与流行病学部负责人Melanie Marty解释道：“暴露评估一直是流行病学研究中的一个问题，除非他们很幸运并且有大量的暴露数据。在二手烟草烟雾的例子中，其中许多研究在确定人们暴露时间的长短，她们在人生哪个阶段受到暴露，暴露量多大等方面的研究工作很不深入。”她进而继续道，“如果对二手烟暴露的评估不够仔细，你将会将你认为是未暴露的组与你认为是暴露的组混淆起来。”

为解决准确报告暴露的问题，Cal/EPA的2005年报告发现了一个暴露评估工作做得较好的研究亚组，这些研究在最终评估中占了较大比重。该报告还打破了以前以较年轻，主要绝经前妇女（定义为50岁以下的妇女）作为最易感人群。Johnson于2000年最早强调指出这一亚组，最新的研究结果再次肯定了这一观点。例如，M.D. Anderson癌症研究

This page: Arnold Greenwell/EHP; background: Mladen Mitrinovic; opposite: Eric Audras/PhotoAlto

中心的研究者最近报告，2002年到2003年间乳癌的发病率明显下降了7%，但观察到的下降主要在50岁及以上的妇女中。而年轻妇女的下降则低得多，例如，年龄40到49岁间的妇女仅下降了1%。以上数据发布于2006年12月举行的San Antonio乳癌研讨会上。

根据Cal/EPA的2005年报告，研究被动吸烟与乳癌的研究仅有14项适合进行绝经期状况分析。其中包括10项病例对照研究和4项前瞻性队列研究，这些前瞻性研究对一大群妇女从未患病前就开始进行追踪。这些研究中有13项报告绝经前妇女的乳癌估计风险上升，有7项研究的风险具有统计学意义。

大多数以病例对照作为研究方式来探讨乳癌与被动吸烟的联系是有缺陷的，这是去年夏天Thun与Johnson辩论中所强调的一个问题。所有条件相同的情况下，流行病学家通常认为队列研究的结果比病例对照研究的结果更具说服力，因为有关暴露信息是在患病前得知的，而且病例与非病例均来自同一研究群体。Beral指出："每一本流行病学教科书都说，一旦某人患病后，他们对事情的回忆可能会有偏差。"

作为回应，Johnson说他对用回忆偏差解释绝经前风险表示怀疑，他指出人们本应该预期可以观察到绝经前和绝经后妇女的风险同时增加，然而这种现象却没有发生。他说在前瞻性研究中用调查表很难收集到有关被动吸烟有价值的信息。

"在队列研究中，为收集到1千个病例，你也许必须访谈10万人。在一项队列研究中，你可能有1千个病例和1千个对照，这样为得到你所感兴趣的人口统计学和暴露的信息，你就得访谈2千人，"他解释道，"因为你必须对队列研究中的许多人访谈50次，从管理调查表的角度说，你提出的有关暴露的每一个问题的相关代价就会高得多，除非是队列研究的真正核心问题，测定暴露的深度与质量就会下降。"

Russo还说，一个妇女可能不知道居住在同一家庭中她的祖父母、父母和其他亲属是否吸烟，抽多少烟及抽了多

年龄问题：有关被动吸烟与乳癌的发现上的分歧可能与年轻与年长妇女间的差别有关。绝经前妇女被认为较易患乳癌。

久，也不知道她的母亲在妊娠期间是否吸烟。

使研究人员感到困扰的另一个问题是，许多人认为流行病学研究甚至都未得出主动吸烟与疾病联系的结论。约翰·霍普金斯大学彭博公共卫生学院院长，美国公共卫生署总监2006年报告的资深科学编辑，Jonathan Samet说，这正是该报告称乳癌与被动吸烟的证据属于“事出有因，查无实据”的一个原因。

加利福尼亚大学旧金山医学院医学教授，Stanton Glantz称这是因为公共卫生署总监的报告并未考虑到有关主动吸烟的许多最新报告。《预防医学》上的这篇文章说，有6项大型前瞻性研究现已发现对至少一定暴露量的吸烟者来说，乳癌的风险有统计学意义上升。

北加利福尼亚癌症中心的癌症流行病学家Peggy Reynolds是发表在2004年1月7日《国立癌症研究所杂志》（*Journal of the National Cancer Institute*）上，支持主动吸烟与乳癌间联系的病例对照研究之一的主要作者。她与其同事从1995年起对加利福尼亚的116544名教师进行跟踪，报告说在队列的吸烟者中，乳癌的发病率高于从不吸烟的成员。她说超过31包-年（相当于每天抽一包香烟连续31年）的吸烟者与不吸烟者比较，风险增加一倍。

尽管Reynolds在该文中并未报告被动吸烟与乳癌间关系的结果，但她强调指出这方面的结果是有可能得到的，因为所用调查表获取包括了妇女是否仅在其家中暴露于吸烟的数据。在一份随访调查表中，她与其同事询问了包括其它被动暴露来源，特别是工作场所暴露的详细问题，目前正在对这些数据进行分析中。这些额外信息是很重要的，因为尽管家庭暴露反映的是该队列妇女早先几十年间的主要暴露源，但，“从1970年代起，工作场所成了妇女二手烟暴露的最重要来源。”她说。

Johnson与Cal/EPA的研究人员在他们的报告及综述文章中，还对二手烟暴露如何引起乳癌的生物学可能原因进行了评估，得出“证据链表明因果联系有高度合理性”的结论。Glantz指出流行病学研究经常考虑不到这点，而他认为这点在该研究小组的结论中起着非常重要的作用。

非线型关系

然而，关于生物学合理性的证据链并不完全与事实相符，即与被动吸烟相比较，主动吸烟并未使乳癌数有统计学意义增加的事实。“风险相似性的一个合理的生物学解释大概是，在经常性二

This page: AP Photo/Herminio Rodriguez; background: Mladen Mitrinovic; opposite: AP Photo/Mary Godleski

手烟暴露相关的暴露水平上，烟草烟雾暴露的途径可能已饱和了，以至（主动吸烟的）高暴露不再进一步增加风险。”Johnson说。

情况也可能是这样，即主动吸烟可能通过降低吸烟者的雌激素水平，尤其使致癌剂暴露对乳房的影响减轻。这点与M.D. Anderson研究小组的研究相符合，该研究致使以激素替代疗法降低高龄妇女乳癌发病率的方法不再受到追捧。它也许还解释了被动吸烟，普遍被人们认为雌激素水平的影响不如主动吸烟，会与乳癌有关。正如Thun所指出的，这里的问题是，现有毒理学数据并未显示低剂量和高剂量烟雾暴露在效应间存在非线性关系。

另一种可能的解释是妇女在重要的“暴露窗口”期（即研究人员以前所证明的从青春期到妇女怀孕第一个孩子期间）特别敏感。广岛和长崎的数据，以及治疗患何杰金氏病年轻妇女的数据表明，在完全分化准备制造乳汁前，乳房得不到免遭潜在有害环境物质伤害的保护。这种保护直到第一次足月妊娠后才出现。健康加拿大的流行病学与癌症预防部的Pierre Band曾领导过一项支持“暴露窗口”假说的病例对照研究。发表于2002年10月5日号《柳叶刀》（*The Lancet*）上的该研究表明，初潮5年内开始吸烟的妇女比不吸烟者，患乳癌的可能性高约70%。

本文访谈过的许多研究者都同意饮用酒精饮料确实会促进乳癌，但并非人人都认为该因素已完全与烟草暴露区分开来。Salmon指出：“对于乳癌-酒精的关系...已报告得很多，但很难进行定量并与同时发生的主动与被动吸烟的影响区别开来。”“酒精摄入、吸烟暴露、激素水平、肥胖与乳癌之间也有着复杂多向的交互作用。”他补充道。

继续革命？随着20世纪末女性劳动力的增长，工作场所成了许多妇女二手烟暴露的重要来源。然而，今天对健康的关注与抗议（如右图，2007年一月亚特兰大市议会会议）产生了保护这些工人的法律。

由Beral与同事进行的一项大型meta分析提出了乳癌-酒精联系的证据，该分析包含50多项研究和15万以上妇女的数据。这项研究发表在《英国癌症杂志》（*British Journal of Cancer*）2002年11月18日刊上，他们发现主动吸烟与乳癌无关系，但Reynolds说她的研究显示的结果不同；数据显示不管是否考虑饮酒，主动吸烟与乳癌间都有联系。她说：“我们……在将对象限制为不饮酒者进行二次分析后，发现相关风险同样增高。”

Johnson提出由于在Beral的酒精风险meta分析中未考虑被动吸烟，有可能混杂有酒精相关性的结果。他补充道，该研究仅对自称目前吸烟妇女与报告说以前吸烟以及说从不吸烟的妇女进行比较，而未考虑

来源：Miller et al. Prev Med 44:93–106（2007）.

妇女一生中抽了多少烟。

Salmon说假如乳癌发病率增加直接由酒精引起是事实（与之相对的是与共暴露的相关性），那么有可能涉及促进细胞生长的效应。“至少，”他说，“与明显存在遗传毒性致癌剂的烟草烟雾不同，并涉及同时存在的其它各类影响，在暴露妇女的乳房组织中已观察到致癌剂——DNA加合物。”

然而，Li指出有许多研究证明妇女对酒精的代谢远慢于男性，她们在饮酒后的血清17β-雌二醇升高。“这点，”他说，“可能就是为什么饮酒增加乳癌风险的原因。”

尽管在撰写本文时，由Beral及同事进行的联系酒精与乳癌的一项新分析尚未发表，但已经影响到这场辩论。Thun说在对新数据进行了粗略的评估后，他决定延期召开美国癌症学会资助的乳癌－被动吸烟研讨会，这个研讨会计划要对一些悬而未决的问题进行辩论。Beral不愿对这些数据进行评论，只是说：“这些发现基本上没有新意。”她说该分析包括22项研究及新数据和“二手烟暴露的几个测定标准。”发表于2007年1月1日《波士顿环球》（*Boston Globe*）上的一篇文章说，该研究以年龄50至64岁群体的130万妇女为重点，与Cal/EPA科学家提到的最高危人群不同，是另一群体。

下一步要做什么？

当科研界有些人对关于被动吸烟与乳癌关系的证据强度的意见不一致而感到不安时，Samet说，他认为这是意料之中的。“如果评价组的意见不完全一致，人们不应感到惊奇。不同评价组提出的专家意见一定程度上是相似的，但并不一定在程序上也一摸一样。我不认为我们处理证据评价和进行综合的方法正在将我们引入歧途。”他说。

Samet说，他愿意看到对二手烟可能引起乳癌的方式的生物学理解取得进展。“当然，简单的描述是烟草烟雾中有致癌剂，它们到达乳房组织，这一点是事实，”他说，“（使问题变得如此复杂的是）我们希望看到有更大剂量的这些致癌剂到达主动吸烟的妇女的乳房组织中。但我们却还没有见到能证明这一点的明显迹象。我很希望看到生物学框架的形成和对其的深入了解以及流行病学证据的增加。”国立癌症研究所(NCI)及国立环境健康研究所(NIEHS)都在资助对该课题提供更多证据的研究。（有关该研究的详细信息，参见*EHP* 115:A132 (2007) “Centered on Breast Cancer”一文。）

嘈杂的环境。饮酒为二手烟影响的不确定性增加了另一个变数。迄今发表的乳癌研究无法将主动与被动吸烟的影响与同时饮酒的影响分离开来。

Cal/EPA的研究人员认为可能有许多在遗传上易患乳癌的亚组，取决于几个基因的多态性，这些亚组对烟草烟雾暴露可能尤为敏感。NCI流行病学与遗传学研究计划代理副主任Deborah Winn说这似乎有一定的道理。“观察基因–环境的相互作用，然后对乳癌亚组进行探索，你很快就会发现数据不够用了。”她说。

为此，NCI癌症易感性遗传标记项目的研究人员正在对50多万单核苷酸多态性进行全基因组扫描，以不带任何假设的方式寻找乳癌患者与对照间的差异。“最终，你可能会发现根据它们在雌激素代谢中的功能与作用，符合你已认为可能涉及的候选基因，”Winn说。她说，其他研究重点是对有希望的候选基因进行较深入的探索。

Russo说：“致癌剂代谢酶，如CYP1A1在肺癌与乳癌中都是增加的，但美国妇女的肺癌死亡率从1930到1997年增加了百分之六百，而乳癌在同一时期则保持稳定，这一事实可能表明易感性基因携带者妇女更易患乳癌与肺癌。不幸的是，几乎没有肺癌妇女乳房损害率的统计资料。”

Sandler目前正在为NIEHS资助的对患有或患过乳癌妇女的姊妹的前瞻性研究征集妇女；这组妇女患乳癌的可能性是其他妇女的2倍。她已经征集到了未患乳癌的这类妇女3万人，她打算再招收2万名。“目的是了解乳癌的环境与遗传风险因素，我们当然要研究她们自己，通过她们父母、配偶、室友以及职业暴露于香烟烟雾的生活史，”她说，“我们已经设计好调查表对此进行深入细致研究。”

所有这一切研究将得到什么结果，尚不清楚。Samet说：“唯一可肯定的是有关这一课题的科学证据将会继续积累。”

Kellyn S. Betts，10多年来一直为*EHP*和《环境科学与技术》（*Environmental Science & Technology*）等刊物撰写有关环境污染物、危害及解决环境问题的文章。

译自 *EHP* 115(3):A136–A143 (2007)

★本文已刊登在*CEHP* 115(4C):4–10 (2007)

★本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1278520/

This page: Jim Arbogast/Photodisc; background: Mladen Mitrinovic; opposite: Mladen Mitrinovic